

Aus dem II. Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. W. Schwarz

Das elektronenmikroskopische Bild des menschlichen Dünndarmepithels während der Differenzierung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolfram Janke

aus Friedeberg i.N.

1971

Aus dem II. Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. W. Schwarz

Das elektronenmikroskopische Bild des menschlichen Dünndarmepithels während der Differenzierung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolfram Janke

aus Friedeberg i. N.

Referent: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Merker

Korreferent: Prof. Dr. med. Hans Jochen Stolpmann



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12.12.1971

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material und Methoden	5
III. Befunde	7
1. Der Bürstensaum	7
2. Basale Zellmembran	8
3. Laterale Zellmembran	8
4. Interzellularlücken	10
5. Zytoplasma	10
Golgiapparat	
Endoplasmatisches Retikulum	
Mitochondrien	
Freie Ribosomen	
Terminales Netz	
IV. Diskussion	13
V. Zusammenfassung	19
VI. Literaturverzeichnis	
VII. Bildmaterial	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Das Epithel des Darmes, besonders das des Dünndarmes nimmt in verschiedener Beziehung unter den übrigen Epithelverbänden eine Sonderstellung ein. In der Tiefe der Krypten zwischen den Zotten findet ständig eine Zellneubildung statt. Von den beiden Tochterzellen verbleibt eine an Ort und Stelle, um sich wiederum als Stammzelle weiter zu teilen; die andere Zelle wird zur Zottenspitze gedrängt und hier sehr bald abgestoßen. Diese Art der Teilung wird hemi-homo-hemi-hetero- plastische Teilung genannt (MASSHOFF, 1955). Das Schicksal der Epithelzelle während der Wanderung zur Zottenspitze ist seit der Möglichkeit einer Markierung der Kerne mit Nukleinsäurevorstufen (H^3 Thymidin) sehr genau zu verfolgen. Mit dieser Methode wurden einige überraschende Befunde erarbeitet (EDER, 1969).

Die Epithelzelle ist bereits nach 36-48 Stunden an der Zottenspitze angekommen und wird dann in das Lumen abgestoßen (TONER, 1968). Während dieser sehr kurzen Zeitspanne müssen sich die Dünndarmepithelien aus undifferenzierten Zellen kurz nach der Mitose im Kryptenbereich in hochdifferenzierten Zellen an der Zottenspitze umwandeln, die zur Ausübung der fein abgestimmten selektiven Resorption befähigt sind. Daneben müssen aber gewisse Bedingungen gewahrt bleiben, z.B. die kontinuierliche Abdeckung der Zottenoberfläche durch Epithel ohne größere Defekte. Mit dieser Differenzierung auf dem Wege zur Zottenspitze geht eine morphologische Umwandlung einher (CREAMER, 1964; GARDNER et al, 1970; TONER, 1968; MERKER, 1969).

Bei der Durchsicht der Literatur, die sich mit lichtmikroskopischen Ergebnissen befaßt, ergab sich aber, daß bisher auf zytologischer Ebene nicht genügend Kriterien zur Verfügung stehen, um diesen Reifungsprozess genauer zu beurteilen (BARGMANN, 1967; BUCHER, 1965; CLARA, 1952). Als einziges sicheres Merkmal der morphologischen Differenzierung des Dünndarmepithels auf dem Wege zur Zottenspitze wurde deshalb vorwiegend das Verhalten des Bürstensaumes berücksichtigt.

Er ist in der Krypte lichtmikroskopisch noch nicht nachweisbar, bildet sich am Übergang zur Zotte aus und ist in der Zottenmitte voll ausgeprägt. Alle übrigen Möglichkeiten der zytologischen Beurteilung, z.B. Lage und Größe des Golgiapparates, Lage und Struktur des Kernes oder anderer Zellorganellen, sowie die Form der Zelle, sind nicht mit genügender Sicherheit zur Beurteilung des Differenzierungsgrades heranzuziehen (TONER, 1968). Etwas bessere Aussagen sind möglich bei Anwendung enzymhistochemischer Methoden. Hier läßt sich die allmähliche Entwicklung bestimmter Enzymmuster von der Krypte bis zur Zottenspitze verfolgen (LOJDA, 1969). Diese Veränderungen können in Zusammenhang gebracht werden mit der Ausreifung, d.h. mit der Ausbildung des Enzymbesatzes am Bürstensaum, im Verhalten der Mitochondrien und der Ausbildung des Enzymbesatzes am Bürstensaum, im Verhalten der Mitochondrien und der RNS - Proteinsynthese. Dieses Verhalten enzymhistochemischer faßbarer Fermente während der Wanderung zur Zottenspitze wird auch mit dem Ausdruck "Enzymreifungsstrecke" charakterisiert (MASSHOFF, persönliche Mitteilung).

Die Lücken unserer morphologischen Kenntnisse auf der einen Seite und die funktionellen Hinweise auf einen ausgeprägten Differenzierungsvorgang haben elektronenmikroskopische Untersuchungen schon bald nach Einführung dieser Methodik veranlaßt, die höhere Auflösung des Elektronenmikroskopes zur besseren Darstellung dieser Vorgänge zu benutzen. Es liegen deshalb eine Fülle von elektronenmikroskopischen Arbeiten über die Feinstruktur der Dünndarmepithelien an verschiedenen Tierarten vor (GOTTLIEB, et al, 1962; BAKER et al, 1963; CREAMER, 1964; GARDENER et al, 1970; ONORI et al, 1968; HAMPTON, 1960; HAMPTON und ROSARIO, 1967; HAYWARD und JOHNSTON, 1961; PALAY und KARLIN, 1959; TONER, 1968; MERKER, 1969; LEONARD, 1962; HOURIHANE, 1963; TRIER, 1964). Tatsächlich konnte mit dieser Methodik die Ausbildung des Bürstensaumes

in Maß und Zahl dargestellt werden. Das Kryptenepithel kurz nach der Teilung zeigt keine besondere Membrandifferenzierung zum Lumen hin. In der Mitte der Zotte dagegen finden wir fingerförmige Mikrovilli von $0,1 \mu$ Breite und 1μ Länge, bei einer Packungsdichte von $25 \mu^2$. Gleichzeitig bildet sich eine filamentäre Vorstufungszone im apikalen Zellteil (terminal web). Die lateralen Zellmembranen zeigen zunehmend Unregelmäßigkeiten in ihrem Verlauf. Die Zelle wird polar ausgerichtet. Unterhalb des "terminal web" entwickelt sich ein reich verzweigtes endoplasmatisches Retikulum der glatten und rauhen Form. Supranukleär entsteht ein großer typischer Golgiapparat. Basal vom Kern finden sich neben Hohlräumen des endoplasmatischen Retikulums viele Mitochondrien und freie Ribosomen.

Nach erneuter elektronenmikroskopischer Überprüfung dieser Verhältnisse und Durchsicht der Literatur sind offenbar noch nicht alle Strukturen zur Beurteilung des Differenzierungsprozesses genügend berücksichtigt worden. Das Elektronenmikroskop erlaubt es, zahlreiche weitere Zellorganellen zur Beurteilung mit heranzuziehen, z.B. endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparat, Vesikelformen und nicht zuletzt die Beziehungen der Darmepithelien zu ihren Nachbarzellen. Darüber hinaus fällt beim Studium der Literatur auf, daß bisher nur sehr wenige Befunde von menschlichem Material veröffentlicht wurden. Außerdem betreffen sie meistens enggefaßte Einzelprobleme (BROWN, 1962; RUBEN, 1965; LORENZSONN, 1968; LEONARD, 1962).

Diese Lücke wird umso fühlbarer, seit die Durchführung von Dünndarmbiopsien und ihre morphologische Beurteilung möglich ist (HOURIHANE, 1963; MC PHERSON, 1970). In zunehmendem Maße wird darüberhinaus auch versucht, an diesen Biopsien eine elektronenmikroskopische Diagnostik zu treiben (BECKER, 1969). Hierbei ist es aber wegen der Kleinheit und Dünne der Schnitte wichtig, eine exakte topographische Vorstellung von der Herkunft der Schnitt-

stelle zu haben. Das morphologische Verhalten der Zellstrukturen wechselt aber nach den bisherigen Befunden während des Differenzierungsprozesses in Abhängigkeit von der Lage auf der Zotte. Darüberhinaus ist die Morphologie der Darmepithelien auch abhängig von der Entnahmestelle. So nimmt wahrscheinlich die Länge und Zahl der Mikrovilli vom Duodenum zum Ileum hin ab (TONER, 1968; MERKER, 1968). Zur elektronenmikroskopischen Beurteilung von Dünndarmbiopsien ist deshalb die Kenntnis der normalen Verhältnisse noch mehr als sonst unabdingbare Voraussetzung.

In der folgenden Arbeit soll deshalb der Differenzierungsprozess des menschlichen Dünndarmepithels elektronenmikroskopisch dargestellt und funktionell gedeutet werden. Außerdem soll aber auch die Arbeit Grundlage sein für elektronenmikroskopische Beurteilung von Biopsiematerial aus dem menschlichen Dünndarm.

II. Material und Methoden

Das in dieser Arbeit berücksichtigte Material wurde folgendermaßen gewonnen:

1. Ein 28 jähriger Mann, bei dem im Rahmen einer Magenoperation wegen hyperaciden Ulcus ein Stück Duodenum mit makroskopisch normaler Schleimhaut entnommen wurde.
2. Ein 39 jähriger Patient, bei dem wegen eines sehr kleinen Carzinoms Teile des Magens entfernt wurden. Dabei konnte ebenfalls ein Stück Duodenalschleimhaut excidiert werden.
3. Zwei Jejunumstücke von zwei Patienten, 47 bzw. 56 jährig, bei denen eine Braun'sche Anastomose notwendig war.

Das Material wurde dann lebensfrisch, so schnell wie möglich, in einer 3%igen gepufferten (Cacodyl-Puffer ph 7,2) Glutaraldehyd- Lösung 2-3 Stunden fixiert.

Nach Waschen in Pufferlösung erfolgte dann die Nachfixation in 1%iger $O_8 O_4$ - Lösung (gepuffert in Phosphatpuffer ph 7,2).

Nach Entwässerung in der Acetonreihe und vorsichtigem Zerteilen in kleine Stücke, konnte das Material in Mikropal (Firma Ferak Berlin) eingebettet werden. Die Schnitte wurden an LKB - Ultratomen hergestellt; auf Netz- oder Ganzlochblenden aufgezogen und schließlich mit Uranylacetat und Bleicitrat gewässert. Die Aufnahmen wurden mit Siemens Elmiskopen I, Ia (Strahlspannung 80 KV, Blenden 200/50) bei einer Primärvergrößerung von 1: 1 000 bis 1: 40 000 hergestellt.

Nach photographischer Vergrößerung um einen Faktor erfolgte die Auswertung der positiven Papierabzüge. Zur Orientierung im Schnitt und zur Herstellung einer Korrelation zum lichtmikroskopischen Bild mußten sogenannte Semidickschnitte (1μ) hergestellt werden,

die nach Anfärben mit alkoholischer 50%iger Giemsa- Stammlösung gut im Lichtmikroskop beurteilbar waren.

Für die Überlassung des Operationsmaterials und die Hilfe bei der schnellen Fixierung danken wir Herrn Prof. Dr. Nasser/ Chirurgische Universitätsklinik, Krankenhaus Westend und Herrn Dr. Hellenschmied/Chirurgische Klinik, Krankenhaus Moabit.

III. Befunde

Das Darmepithel kleidet in einer einschichtigen Lage prismatischer Zellen die innere Oberfläche des Dünndarms aus. Auf Grund lichtmikroskopischer Kriterien läßt sich dieses Epithelgewebe in Abhängigkeit von der Lage und vom Aufbau der Darmschleimhaut in verschiedene Abschnitte einteilen. Zum Verständnis dieser Einteilung ist daher die Kenntnis der histologischen Verhältnisse im Dünndarmbereich erforderlich. Es können unterschieden werden: Die Dünndarmkrypte, die Übergangszone und die Zotte mit basalem, mittlerem und Spitzenbereich. Während der Wanderung der Zellen von der Krypte bis zur Zottenspitze machen die Epithelzellen Strukturwandlungen durch, die sich elektronenmikroskopisch erfassen lassen.

1. Der Bürstensaum

Besonders die apikalen Teile der Zellen zeigen im elektronenmikroskopischen Bild deutliche Veränderungen ihrer Membrandidifferenzierungen. Im Kryptenbereich finden sich Zellen, die nur wenige, fingerförmige und plumpe Fortsätze zum Lumen hin besitzen. Bei Messungen ihrer Höhe und Breite ergibt sich ein Wert von $0,24\mu$ bzw $0,14\mu$. In einer Schnittebene durch eine Kryptenzelle können auf einer Länge von $0,14\mu$ 11 Mikrovilli erfaßt werden.

In den mittleren Bereichen (Übergangszone und basaler Zottenabschnitt) nimmt die Zahl und Länge der Mikrovilli zu. Hier können Werte von $0,7\mu$ Länge und $0,2\mu$ Breite gemessen werden. Auf einer Länge von $0,2\mu$ stehen in der Schnittebene bis zu 40 Mikrovilli. In der Mitte und an der Spitze der Zotte stellt sich im elektronenmikroskopischen Bild der Bürstensaum voll entwickelt dar. Die Mikrovilli sind jetzt fast hexagonal gepackt und zeigen einen Zentrum - zu - Zentrum - Abstand von $0,19\mu$ bei einem Durchmesser von $0,1\mu$. Eine Darmepithelzelle grenzt nach unseren Erfahrungen mit einer Oberfläche an das

Lumen in einer Ausdehnung, die 5×5 bis $10 \times 10 \mu$ entspricht. Auf einer derartigen Fläche können bei direkter Zählung und mit Rückrechnung aus den vorgegebenen Werten 1200 bzw. 3600 Mikrovilli lokalisiert sein. Bei einer Oberfläche von $25 \mu^2$, die an das Lumen grenzt, vergrößern 1200 Mikrovilli bei einer Länge von 1μ und einem Durchmesser von 10μ diesen Wert um das 40-fache.

2. Basale Zellmembran

Der Verlauf der basalen Zellmembran ist weitgehend glatt und geradlinig; nur selten finden sich kleine plumpe Vorwölbungen. Außerordentlich wechselhaft ist dagegen die Weite des interzellulären Spaltes zwischen benachbarten basalen Zellen. Er kann nur etwa 150 - 200 Å Breite aufweisen. In diesen Bereichen laufen die Zellmembranen parallel nebeneinander her. An anderen Stellen dagegen weichen sie weit auseinander und bilden Interzellularräume von mehreren Mikron Ausdehnung. In diesen Bereichen liegen die basalen Zellmembranen der Darmepithelien nur noch auf einer kurzen Strecke der Basalmembran an. Die Basalmembran grenzt als elektronendichte Lamelle von 200 - 350 Å Dicke die Epithelschicht zum Zottenstroma hin ab. Diese Beschreibung gilt für alle Abschnitte des Dünndarmepithels von der Krypte bis zur Spitze.

3. Laterale Zellmembran

Ebenso wie die apikale Zellmembran im Verlauf der Wanderung zur Zottenspitze sich in einen typischen Bürstensaum differenziert, zeigt auch die laterale Zellmembran differenzierungsabhängige Veränderungen, die Hinweise auf die Lokalisation geben. Diese Veränderungen betreffen vorwiegend den Verlauf der Zellmembran. Die eigentlichen Kontaktstellen bleiben auf der gesamten Oberfläche konstant, während die Weite der Interzellularräume stark schwankt. Die Kontaktverhältnisse im ein-

schichtigen Epithelverband des Darmes können etwa folgendermaßen beschrieben werden: Im apikalen Bereich der Zelle, dort wo sich die Membranen benachbarter Zellen zuerst treffen, geht der Interzellularraum für eine Strecke von 0,1 - 0,2 μ verloren, und die äußeren Schichten der Zellmembran verschmelzen miteinander. Es resultiert eine Kontaktzone, die aus drei dunkelen, parallel laufenden Linien besteht, die zwei helle Lamellen zwischen sich fassen. Das anliegende Cytoplasma verdickt sich. Diese Beschreibung entspricht der Definition einer Zonula occludens (tight junction).

Auf Serien, Schräg und Tangentialschnitten zeigt sich, daß diese Kontaktzone nicht als plaqueartige Struktur, also rund oder oval zu betrachten ist, sondern sich bandförmig und kontinuierlich um den Zellapex herumzieht. In Richtung auf die Zellbasis erfolgt jetzt ein normaler Kontaktbereich, d.h. die äußeren Lamellen der gegenüberliegenden Zellmembranen sind durch einen optisch leeren Spalt von etwa 200 $\text{\AA}$ getrennt. Diese Bereiche können als Zonulae adhaerentes bezeichnet werden. Noch weiter basalwärts folgen jetzt Desmosomen. Auch diese Kontakte müssen als bandartige Kontaktbereiche charakterisiert bleiben, die parallel zur Zonula occludens die Zelle umgreifen. Sie zeichnen sich durch eine Verdickung des Interzellularraumes, eine Verbreiterung der inneren Lamelle der Zellmembran und eine Verdickung des anliegenden Zytoplasmas aus (Macula adhaerentes). Vereinzelt lassen sich auch weiter zur Basis einzelne Desmosomen darstellen, die aber hier als runde bis ovale Plaques nur eine begrenzte Ausdehnung haben. Diese Kontaktformen lassen sich vom Zottenbereich bis zur Krypte kontinuierlich nachweisen.

Der Verlauf der Zellmembran wechselt dagegen deutlich in Abhängigkeit von der Lokalisation. Im Kryptenbereich ist sie gestreckt, geradlinig und die Zellen zeigen höchstens ange-

deutet wellenförmige Konturen. Zum Übergangsbereich hin entsteht unterhalb des apikalen Adhaesionskomplexes (tight junction, Zonulae adhaerentes und Desmosomen) eine einfache S-förmige Verzahnung zwischen den Nachbarzellen. Diese Verzahnung wird am Ende der Übergangszone ausgeprägter. Mehrere plattenförmige Fortsätze können zahnradartig ineinander greifen und sich darüber hinaus noch umschlingen. In Querschnitten entsteht dann das Bild einer mäanderförmigen Verzahnung. Solche Verzahnungsstellen entstehen während der Wanderung zur Zottenspitze auch noch im mittleren Zellbereich. Die basalen Abschnitte der lateralen Zellmembran dagegen bleiben weitgehend frei von Verzahnungen.

4. Interzellularlücken

Mit den Problemen des Zellmembranverlaufs im lateralen Bereich hängt eng zusammen das Vorhandensein und die Ausbildung von Interzellularlücken. Allerdings können diese zwischenzelligen Räume nicht im gleichen Maße wie der Zellmembranverlauf zur Charakterisierung des Reifungsgrades oder der Differenzierungshöhe und damit der Lokalisation auf der Zotte herangezogen werden. Die Interzellularlücken sind zweifellos funktionsabhängig. Beim starken Wasserfluß in eine der beiden Richtungen oder in beide Richtungen, kommt es durch einen osmotischen Gradienten zu einer Erweiterung dieser Räume. Darüber hinaus konnten aber auch bei anderen resorptiven Leistungen z.B. bei der Fettresorption eine Erweiterung gesehen werden.

5. Zytoplasma

Ebenso wie die bisher besprochenen Strukturmerkmale, die die äußere Form und die Zellmembran betrafen, für die Identifizierung des Reifegrades herangezogen werden, lassen sich auch die intrazellulären Organellen zur Charakterisierung benutzen.

Golgi- Apparat

Der Golgi-Apparat prägt sich bereits in den basalen Zellen deutlich aus. Er besteht aus 4-6 parallel gespaltenen flachen Säcken, die halbkreisförmig supranukleär angeordnet sind, wobei die konkave Seite zum Zellapex hin liegt. An den Enden der Golgisäcke finden sich zahlreiche membranbegrenzte Granula mit elektronendichtem Inhalt. Auffällig ist dabei, daß in den Kryptenabschnitten Granula überwiegen, die sich häufig auch zu größeren Einschlüssen zusammen finden können. Hier enthalten auch häufig die erweiterten Endabschnitte der Golgiapparate elektronendichtes Material.

Endoplasmatisches Retikulum

Das rauhe endoplasmatische Retikulum findet sich im gesamten Bereich im basalen Zellteil in Form von kurzen Hohlräumen, die sich vereinzelt auch verzweigen können. Apikal aber besteht ein deutlicher Unterschied zwischen Krypten- und Zottenepithel. Das Zottenepithel enthält auch im apikalen Zellbereich zwischen Kern und terminalem Netz Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums. Diese Epithelzellen enthalten hier auch glattes endoplasmatisches Retikulum, das basal weitgehend fehlt.

Mitochondrien

Die Mitochondrien zeigen keine deutlich verwertbaren Unterschiede zwischen den Zellen verschiedener Lokalisation. Häufig findet sich eine basale Anreicherung der Mitochondrien, deren Ausprägung von Zelle zu Zelle wechseln kann. Ebenso wenig läßt sich die Feinstruktur der Mitochondrien in signifikanter Weise für eine Differenzierungsdarstellung verwenden. Die Mitochondrien selbst gehören dem Christae Typ an und enthalten eine mitteldichte Matrix, in die bis zu 1000 Å große elektronendichte Granula eingelagert sein können. Die basalen Mitochondrien sind häufig schlanker und länger als die apikalen.

Freie Ribosomen

Die freien Ribosomen finden sich im gesamten Epithelbereich des Dünndarms. Zweifellos sind sie aber in den basalen Bereichen der Kryptenepithelien dichter gepackt, als anderswo. Möglicherweise läßt sich auch ein Unterschied in der Zahl der Einzelribosomen, die zu einem Polysom vereinigt sind feststellen, jedoch müssen hier noch passende statistische Methoden ausgearbeitet werden, um trotz der geringen Dicke des Schnittes (500 Å) statistische Aussagen machen zu können.

Terminal Web

Deutliche Unterschiede lassen sich in dem Teil des Zellapex machen, der dicht unterhalb der Mikrovilli liegt. In der reifen Zottenepithelzelle liegt hier ein etwa 0,05 μ breiter Saum, in dem etwa 2 Å dicke Filamente angereichert sind. In diese Zone strahlen die Filamente der Mikrovilli ein. Zweifellos dient er der mechanischen Verfestigung des apikalen Zellteils. Seine Ausbildung geht deshalb auch parallel der mechanischen Beanspruchung und der Differenzierung und der Ausbildung der Mikrovilli. Je dichter die Mikrovilli stehen und je länger sie sind, umso kräftiger ist er entwickelt. In dem Kryptenepithel fehlt er ganz.

IV. Diskussion

Mit der von uns gewählten elektronenmikroskopischen Untersuchungstechnik lassen sich die zytologischen Veränderungen sehr genau darstellen, die während der Wanderung der Zellen von der Krypte bis zur Zottenspitze vor sich gehen. Lichtmikroskopisch sind solche Veränderungen andeutungsweise bereits erfaßt und vermutet worden. Die histochemischen Untersuchungen, die eine sogenannte Enzymreifungsstrecke feststellen konnten, bestätigten diese Vorstellungen. Im elektronenmikroskopischen Bereich spielen sich diese Strukturwandlungen einmal besonders an der Zelloberfläche ab. Die Größe der Oberfläche nimmt durch Mikrovillibildung und Verzahnung der Zottenspitze hin zu. Bei einer Breite von $0,1\mu$, einer Höhe von 1μ und einem Durchmesser von 10μ der Zelle, erfolgt durch interzelluläre Verzahnungen und durch die Mikrovilli eine Oberflächenvergrößerung um etwa das 40-fache (HOURIHANE, 1963).

Im Zytoplasma lassen sich darüber hinaus noch Veränderungen an den Zellorganellen darstellen. Diese elektronenmikroskopisch faßbaren zytologischen Veränderungen laufen im Prinzip in allen Dünndarmabschnitten ab. Kranio- kaudale Unterschiede in der Feinstruktur sind also nicht mit Sicherheit nachzuweisen, wenn man von den klassischen histologischen Unterscheidungsmerkmalen absieht, die aber nicht das zytologische Bild der Einzelzelle betreffen. Für die Praxis bedeutet dieser Befund, daß die Höhe der Entnahmestellen keine allzu große Rolle bei der Deutung der Befunde spielen sollte. Bei Biopsien aus immer gleich bleibenden Stellen können also Variationen, die nur wenige Zentimeter betragen vernachlässigt werden. Deutliche Unterschiede finden sich in Abhängigkeit von der Lokalisation der Zelle auf der Zotte. Von der Krypte bis zur Zotte formt sich die Zellmorphologie tiefgreifend um (BECKER, 1969). Dieser Umbildungsprozess muß als morphologischer Ausdruck von Differenzierungs-

vorgängen gewertet werden, die die Zellen nach Verlassen der Krypten in die Lage versetzt, die Resorption aktiv und passiv durchzuführen. Dabei überrascht das Ausmaß der Veränderungen und der dazu notwendigen Syntheseleistungen, die besonders im elektronenmikroskopischen Bild zum Ausdruck kommen. Wenn man annimmt, daß die Zellen bereits auf der Mitte der Zottenspitze weitgehend differenziert sind, wie es nach den elektronenmikroskopischen Befunden wahrscheinlich ist, so müßte dieser Prozeß in höchstens 24 Stunden ablaufen. Während dieser Zeit wird nicht nur die apikale Oberfläche um einen vielfachen Wert vergrößert, sondern auch die lateralen Oberflächen gewinnen erstaunlich an Bedeutung. Da für die Resorption zahlreiche membranständige Enzyme notwendig sind, müssen deshalb nicht nur die Lipid- und Proteinbausteine der Membranen, sondern auch das gesamte Oberflächenenzymmuster neu synthetisiert werden. Darüberhinaus wird die Menge der intrazellulären Membranen ebenfalls beträchtlich vermehrt. Nur das elektronenmikroskopische Bild läßt das Ausmaß dieser Zelleistung erkennen. Die komplizierte Entwicklung, die innerhalb so kurzer Zeit abläuft, wird natürlich durch schädigende Einflüsse gestört werden können. Diese Vorgänge sind deshalb so empfindlich, weil darüberhinaus nur eine heftige mitotische Aktivität diesen Prozeß des Zellflusses mit Differenzierung in Gang halten kann. Solche Störungen resultieren - wie aus der Pathologie bekannt ist - in einer Abflachung der Zotten und in einer mangelnden Ausreifung der bedeckenden Zellen (BECKER, 1969). Hier liegt der eigentliche Wert von elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Darmbiopsien.

Aus den bisher geschilderten morphologisch faßbaren Reifungsvorgängen geht hervor, daß das Oberflächenverhalten ein sehr exaktes Kriterium der Epitheldifferenzierung im Dünndarm darstellt.

Diese Parameter sind also geeignet, exakte Aussagen über die Differenzierungsvorgänge zu ermöglichen, unabhängig vom eindrucks-

vollen, qualitativen Verlauf der Differenzierung (Mikrovillusbildung und Verzahnung). Darüberhinaus läßt sich noch eine sehr genaue qualitative Erfassung möglich machen. Die bisher bekannt gewordenen pathologischen Veränderungen der Dünndarmepithelien, die in dem Referat von Becker, 1969 auf dem Pathologen- Kongreß in Mainz zuletzt zusammenfassend dargestellt wurden, lassen zu einem großen Teil auf Störungen dieser Differenzierungsvorgänge zurückführen.

Neben der ausgeprägten und gut faßbaren Oberflächenvergrößerung der Darmepithelien laufen noch andere morphogenetische Vorgänge ab. Sie sind mit den üblichen morphologischen Methoden nicht so sagenscheinlich deutlich zu machen. Hier soll zunächst das Verhalten des Golgiapparates erwähnt werden.

In den Kryptenzellen kann dieses Zellorganell noch nicht mit einer resorptiven Funktion in Verbindung gebracht werden. In Analogie zu den Vorstellungen von (LINDNER, 1968) kann vermutet werden, daß der Golgiapparat hier sekretorische Funktionen ausübt. Offenbar ist die undifferenzierte Kryptenzelle in der Lage, sich sowohl in eine Becherzelle, als auch in eine typische Resorptionszelle weiter zu differenzieren. Die starke Ausprägung des Golgiapparates und vor allen Dingen die Anhäufung elektronendichter Substanz an dieser Stelle weisen darauf hin, daß der Golgiapparat in den noch undifferenzierten Kryptenzellen sekretorische Funktionen ausübt (TRIER, 1964). Die funktionelle Bedeutung dieses Sekretes bleibt jedoch noch unklar. Darüber hinaus muß aber für die deutliche Ausprägung des Golgiapparates noch eine andere Ursache herangezogen werden. Der Golgiapparat ist zweifellos nach all denen bisher vorliegenden Ergebnissen als das Zytoplasma - Zentrum anzusehen, das für die Membranbildung in der Zelle verantwortlich gemacht werden kann (WOLFF, 1968).

Berücksichtigt man die extreme Oberflächenvergrößerung der Darmepithelien während der Differenzierung, so kann zwischen der notwendigen Neubildung der Zellmembranen und der Größe des Golgiapparates zwanglos eine funktionelle Verbindung hergestellt werden. In Analogie zu anderen Arbeiten kann postuliert werden, daß der Golgiapparat auch in der Darmepithelzelle für die extreme Oberflächenvergrößerung verantwortlich ist. Das bedeutet bei der Deutung der Bilder, daß viele der Bläschen in der Nähe des Golgiapparates zwischen Golgiapparat und Zellmembran zur Peripherie wandern, um als Bausteine in die Membranen eingebaut zu werden. Tatsächlich konnte bei genauem Studium der Mikrovillibildung eine Modellierung der Mikrovilli durch Zusammenfließen von Bläschenplatten dargestellt werden (HARDY et al, 1971). Dieser Auffassung würde jedoch die Größe des Golgiapparates in den Zellen der Zottenspitze widersprechen.

Es muß aber angenommen werden, daß der Golgiapparat hier noch weitere Funktionen ausüben muß, die seine starke Ausprägung rechtfertigen. Zunächst müssen Membranverluste, die durch häufige Pinozytosevorgänge eintreten, ausgeglichen werden. Außerdem erfordert die große Oberfläche einen ebenso großen "Turnover". Schließlich müssen ständig auch intrazellulär Membransysteme aufgebaut werden, besonders die Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums.

Zweifellos macht auch das Endoplasmatische Retikulum auf dem Wege von der Krypte zur Zottenspitze einen Strukturwandel durch. Während die undifferenzierten Zellen der Krypte nur wenige Schläuche des rauen endoplasmatischen Retikulums und fast keine des glatten aufweisen, nimmt die Ausdehnung beider Formen des ER nach apikal zu. Besonders augenfällig ist dabei die Vermehrung des glatten ER in den apikalen Zellbereichen. Diese Veränderungen sind mit der Funktion der Darmepithelzelle sehr gut zu korrelieren. Sichere Beziehungen bestehen zwischen

Fettresorption und diesen Zellorganellen. Nach neueren Vorstellungen werden die Neutralfette noch im Extrazellulärraum zu Fettsäure und Glycerin oder höchstens Mono glyceriden abgebaut. In dieser Form können sie die Zellmembranbarriere überwinden. Die Fettbausteine werden jetzt erneut in den glatten Hohlräumen des ER zu Triglyceriden resynthetisiert. Die Fettpartikel gelangen dann in die Hohlräume des rauhen ER und erhalten hier eine Eiweißhülle. Sie werden jetzt als Chylomikronen bezeichnet. In dieser Form gelangen sie in den Extrazellulärraum, mit großer Wahrscheinlichkeit via Golgiapparat (MERKER, 1969; ADAMSTONE und TAYLOR, 1959; DAWSON, 1967; PALAY, 1960). Daneben müssen aber die Membransepten des ER für eine Fülle anderer Funktionen verantwortlich gemacht werden. Alle membranständigen Enzyme, die biochemisch in Mikrosomenfraktionen nachweisbar sind, sind dem ER zuzuordnen. Die Zahl der von ihnen gesteuerten Vorgänge kann nach den bisherigen Erfahrungen als sehr groß bezeichnet werden.

An dieser Stelle muß auch auf die Beziehungen zwischen rauhem und glattem ER hingewiesen werden, die besonders bei Untersuchungen von induktiven mikrosomalen Enzymen in der Leber nachgewiesen werden konnten. Danach können offenbar große Teile des glatten ER vom rauhen gebildet werden. Dabei wird zunächst Baumaterial in die rauhen Membranen inkorporiert und aus ihnen sproßt dann das glatte ER hervor. Einzelne Bilder scheinen zu bestätigen, daß solche Vorgänge auch in den Darmepithelzellen ablaufen. Zweifellos gehört also zur Differenzierung der Darmzelle neben der typischen Vergrößerung der Oberfläche und dem ausgeprägten Golgiapparat ein gut entwickeltes ER dazu (REMMER und MERKER, 1963).

Die beschriebenen Differenzierungsprozesse während der Wanderung zur Zottenspitze können nur ungestört ablaufen, wenn der Zusammenhang des Zellverbandes gewährleistet ist. Dieser Zusammenhang

wird gewährleistet durch die Fähigkeit der Epithelzelle zur Adhäsion. Bereits im Kryptenbereich finden sich besondere Kontaktstellen, die sog. Tight junction. In Analogie zu Befunden zu anderen Geweben muß angenommen werden, daß diese Kontaktstellen aber nicht eigentlich auf Adhäsion konstruiert sind. Es ist eher anzunehmen, daß durch die Obliteration des Interzellularraumes eine Diffusionsbarriere gebildet wird. Erst nach Verlassen des Kryptenbereiches entstehen die ersten desmosomenähnlichen Kontakte unterhalb der Tight junction. Zusätzlich kommt es wie beschrieben zur Verzahnung. Diese Form der Zellverbindung scheint besonders sinnvoll zum Auffangen der Scheer- und Gleitkräfte zwischen den Epithelien, die bei der Kippung der Zotten entstehen (AGRELL, 1966; CURTIS, 1967; FARUJIAN und PALADE, 1963; MC NUTT und WEINSTEIN, 1970; MERCER, 1964; REVEL und KARNOVSKY, 1967; REVEL und ITO, 1967; SHEDIDAN, 1966; WEISS, 1958). An der Zottenspitze entsteht in Zusammenhang mit der Zelladhäsion ein neues Problem. Hier müssen ständig Zellen abgestoßen werden. Nur dadurch wird die Wanderung der Zellen zur Zottenspitze möglich. Die Voraussetzungen dafür ist aber natürlich die Auflösung der Adhäsion. Der Vorgang selbst kann deutlich im Elektronenmikroskop nachgewiesen werden. Die morphologischen Befunde jedoch lassen keine Rückschlüsse auf die Vorgänge zu, die dafür verantwortlich sind. Diskutiert werden könnte eine enzymatische Auflösung der Kontakte oder ein starker Scheerdruck (MERKER, 1964), durch den von unten wirkenden Proliferationsdruck. Eine geringere Vitalität der Zellen an der Zottenspitze, hervorgerufen durch schlechte Versorgung mit Sauerstoff, ist wenig wahrscheinlich. Weite Gefäße mit dünnem Endothel reichen hier in großer Zahl bis an das Epithel der Zottenspitze heran. Interessant ist auch die Korrelation zwischen Proliferation in der Krypte und in Zottenhöhe. Offenbar gibt es hier einen Zusammenhang.

V. Zusammenfassung

Im Rahmen von Magenoperationen wurde von mehreren Patienten Dünndarmschleimhaut entnommen. Die Entnahmestellen waren das Duodenum und das Jejunum, an denen keine pathologischen Veränderungen nachweisbar waren. Elektronenmikroskopisch untersucht wurde das Epithel. Zu diesem Zweck wurde das lebensfrische Material in einer 3%igen gepufferten (Cacoacyl-Puffer ph 7,2) - Glutaraldehyd - Lösung 2 - 3 Stunden fixiert. Nach Waschen in der Pufferlösung, Nachfixation, Entwässerung in der Acetonreihe und Zerkleinerung des Materials erfolgte die Einbettung in Mikropal. Die Schnitte wurden an LKB - Ultratomen, die Aufnahmen mit Siemens Elmiskopen hergestellt.

Zur Differenzierung der einzelnen Entwicklungsstufen der Zellen wurde der Bürstensaum herangezogen. Sein Verhalten wird im Krypten-, Übergangs- und Spitzenbereich beschrieben.

Die Basalmembran grenzt als elektronendichte Lamelle von 200 - 300 Å Dicke die Epithelschicht zum Zottenstroma hin ab. Die Kontaktverhältnisse zu den basalen Membranen der Epithelzellen variieren.

Auch der Verlauf der lateralen Zellmembran zeigt differenzierungsabhängige Veränderungen, die Hinweise auf die Lokalisation geben.

Die Gestalt der Interzellularlücken ist funktionsabhängig und weniger geeignet zur Charakterisierung des Reifegrades der Zellen.

Gut dagegen sind die Zellorganellen der Epithelzelle zur Beschreibung des Reifegrades geeignet.

Golgiapparat, Endoplasmatisches Retikulum, Mitochondrien, Freie Ribosomen und Terminal Web zeigen eine vom Reifegrad der Zelle abhängige Gestalt, die sich elektronenmikroskopisch gut darstellen läßt.

LITERATURVERZEICHNIS

Adamstone, F.B. und Taylor, A.B.:

Golgi response in intestinal epithelial cells of rats to chyme receives from fat-fed donors, in: J. Morphol. 105 389 - 392 (1959)

Agrell, i.P.S.:

Continuity of the membrane systems in the cells of imaginal discs, in: Z. Zellforsch. 72, 22 - 29 (1966)

Baker, S.J., Mathan VJ, Cherian, V.:

The nature of the villi in the small intestine of the rat, in: The Lancet 1, 860 ff. (1963)

Bargmann, W.:

Histologie u. makroskopische Anatomie des Menschen, G. Thieme Verlag Stuttgart, 1967

Becker, V.:

Pathomorphologie und Pathogenese der Malabsorption, in: Verhandl. Dte Gesell. f. Patho., 53. Tagung, 10 - 45 (1969)

Becker, V.:

Morphologische Dünndarmdiagnostik in: Med. Welt 42, 1803 - 1808 (1970)

Brown, A.L.

Microvilli of the human jejunal epithelium cell, in: J. Cell Biol. 12, 623 - 627 (1962)

Bucher, O.:

Cytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen, Med. Verlag Hans Huber Bern - Stg. 1965

Creamer, B.:

Small intestinal mucosal dynamics and the environment in: Brit. Med. J. 2, 1373 - 1375 (1964)

Clara, M.:

Beiträge zur Morphologie der Resorption im Dünndarm, in: Med. Monatsschrift 1, 12 - 14 (1952)

Curtis, A.S.G.:

The cell surface, London: Zogos (1967)

- Eder, M.: Die Bedeutung des "Turnover" von Epithelersatz und - Differenzierung für die Orthologie und Pathologie der Dünndarmfunktion in : Verhandlg. Dte Ges. f. Pathol., 53. Tagung, 93 - 110 (1969)
- Farquhar, M.G. und Palade, G.E.: Functional complexes in various epithelia, in: J. Cell Biol. 17, 375 - 412 (1963)
- Gardner, J.D., Brown, M.S. Laster, L.: Columnar epithelial cell of the small intestine, in: The New England J. of Med. 283, 1317 - 1322 (1970)
- Gottlieb, S., Robertson, R., und Zamchek, N.: An elektron mikroskope study of the brush border of the jejunal columnar and crypt epithelium, in: Am. J. Path. 41, 747 - 756 (1962)
- Hampton, J.G.: An electron microscope study of mouse colon, in: Dis. Colon Rect. 3, 423 - 440 (1960)
- Hampton, J.G. und Rosario, B.: Verdichtungen unter der apikalen Zellmembran der Darmepithelien, in: Anat. Rec. 156, 369 - 372 (1967)
- Hardy, R.N., Hockaday, A.R., Tapp, R.L.: Observations of the structure of the small intestine in foetal, neo-natal and suckling pigs, in: Philosophical Transactions of the Royal Society of London series B. Biological Sciences 834, 517 - 531 (1968)
- Hayward, A.F. und Johnston, H.S.: The fine structure of the epithelium of the colon in the mouse, in: Scot. med. 6, 416 - 425 (1961)
- Hourihane, D.: The histology of intestinal biopsies in: Proc. Roy. Soc. Med 65, 1073 - 1078 (1963)

- Lindner, J.: Zur Physiologie und Pathologie der Schleimbildung des Darmes, in: Verh. Dte. Ges. Path. 53. Tagung 111 - 154 (1969)
- Leonard, S.: An electron microscope study of the brush border of the jejunal columnar and crypt epithelium, in: Am J. Path. 41, 747 - 756 (1962)
- Lorenzsonn, V. und Trier, J.S.: The fine structure of human rectal mucosa. The epithelial lining of the base crypt, in: Gastroenterology 50, 875 - 881 (1966)
- Lojda, Z., Fric, P. und Jodl, J.: Histochemie des Dünndarmes bei der Malabsorption, in: Verhandlungen der Dte. Ges. f. Path. 53. Tagung 93 - 110 (1969)
- Masshoff, W.: Die physiologische Regeneration in: Hdb. d. allg. Pathol. Entwicklung u. Wachstum Bd 6/I Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1955 S. 441 - 504
- Mercer, E.H.: The external surface of the cells and intercellular adhaesion, in: Recent Progressiv Surface Science, Academic Press, New York - London (1968)
- Mc Nutt, N.S. und Weinstein, R.S.: The ultrastructure of vexus. A correlated thin section and freeze - cleave study, in: J. Cell Biol. 47, 666 - 688 (1970)
- Mc Pherson, I.R.: Jejunal Biopsy in: Medical Clinics of North America 54, 851 - 854 (1970)
- Merker, H.-J.: Elektronenmikroskopische Morphologie der intestinalen Resorption, in: Verh. Dte. Ges. f. Path. 53. Tagung, 57 - 79 (1969)

- Merker, H.-J.: Die Feinstruktur des Vaginalepithels unter Östrogeneinfluß, in: Schering: Med. Mitteilung 4, 12 - 22 (1964)
- Onori, L. und Greco, V.: Microscopic patterns of the colonic mucosal surface, in: *Experientia* 24, 1252 (1968)
- Palay S.L. und Karlin L.J.: An electron microscopic study of the intestinal villus, in: *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 5, 363 - 372 (1967)
- Remmer, H. u. H.-J. Merker: Drug induced changes in the liver endoplasmic reticulum. Associated with drug - metabolizing enzymes, in: *Science* 142, 1657 - 1658 (1963)
- Remmer, H. u. H -J. Merker: Enzyminduktion und Vermehrung von endoplasmatischem Retikulum in der Leberzelle während der Behandlung mit Phenobarbital (Luminal), in: *Klin. Wschr.* 41, 276 - 283 (1963)
- Revel, J. u. Ito, S.: The surface component of cells, in: *The specificity of cell surfaces* (ed by B.D. Davis and L. Warren) Prentice- Hall, Inc., Englewood Cliffs (1967)
- Revel, I.P. u. Karnowsky, M.J.: A twenty-angstrom gap junction with a hexagonal array of subunits in smooth muscle (1967) *J. Cell Biol.* 33, C₇-C₁₁
- Ruben Laguens, M.D. u. Marcelo Briones, M.D.: Fine structure of the microvillus of columnar epithelium cells of human intestine, in: *Science* 142, 1657 - 1658 (1963)
- Sheridan, I.D.: Electrophysiological study of special connections between cells in the early chick embryo, in: *J. Cell Biol.* 31, C₁-C₅ (1966)

- Toner, P.G.: Cytology of intestinal cells, in: Rev. of Cytol. 24, 233 - 343 (1968)
- Trier, J.S.: Studies on small intestinal epithelium
I. The fine structure of the crypt epithelium of the small intestine of fasting humans, in: J. Cell Biol. 18, 599, (1963)
- Weiss, L.: The effect of trypsin of the size, viability and dry mass of sarcoma 37 cells, in: Exp. cell. Res. 14, 80 - 83 (1958)
- Wolff, J.: Die Astroglia und ihre Beziehung zur Organisation des zentralen Nervensystems. Eine elektronenmikroskopisch morphometrische Studie. Habilitationsarbeit, Freie Universität Berlin (1968)

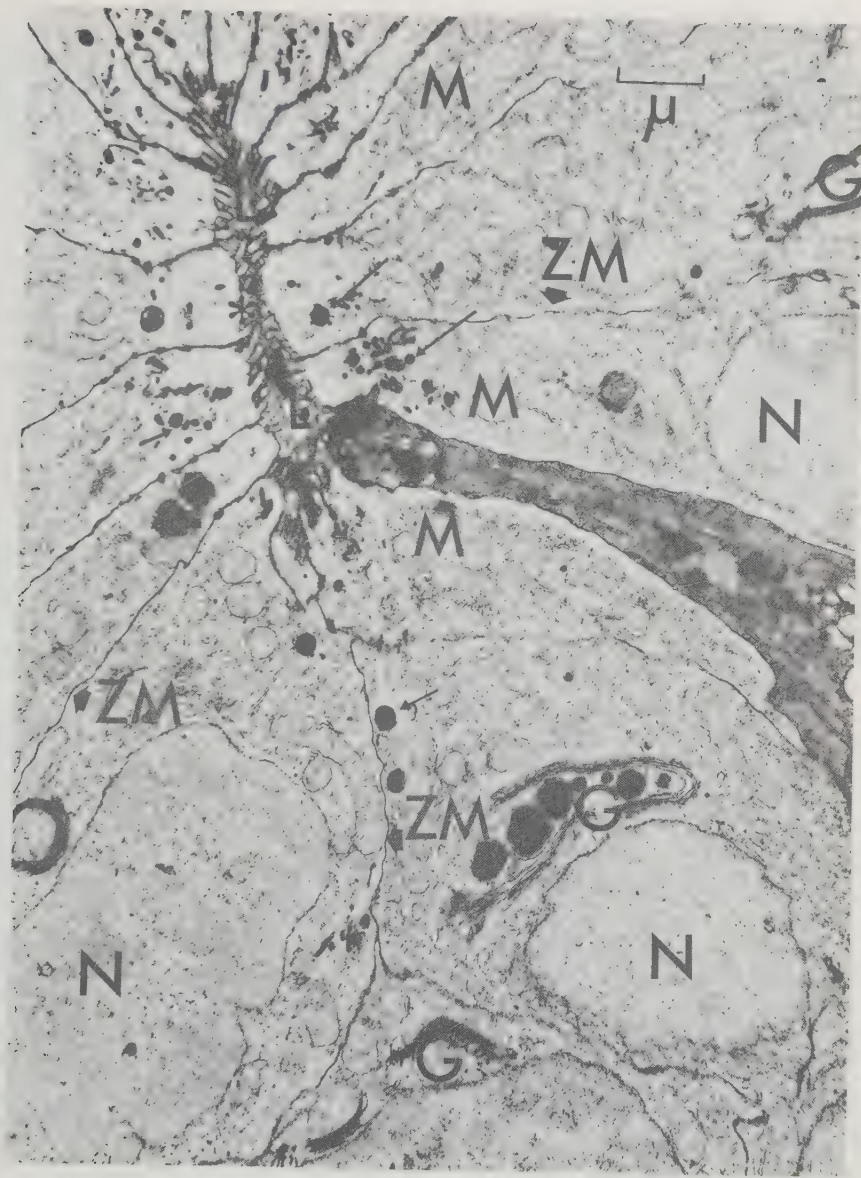


Abb. 1 Duodenum, Querschnitt einer Krypte mit Lumen L, kurzen Mikrovilli (*). Im Zellapex zahlreiche elektronendichte Sekretgranula (↑). Zellmembran (Zm), Becherzelle (B), Nukleus (N), Mitochondrien (M). Vergrößerung 1 : 17 000

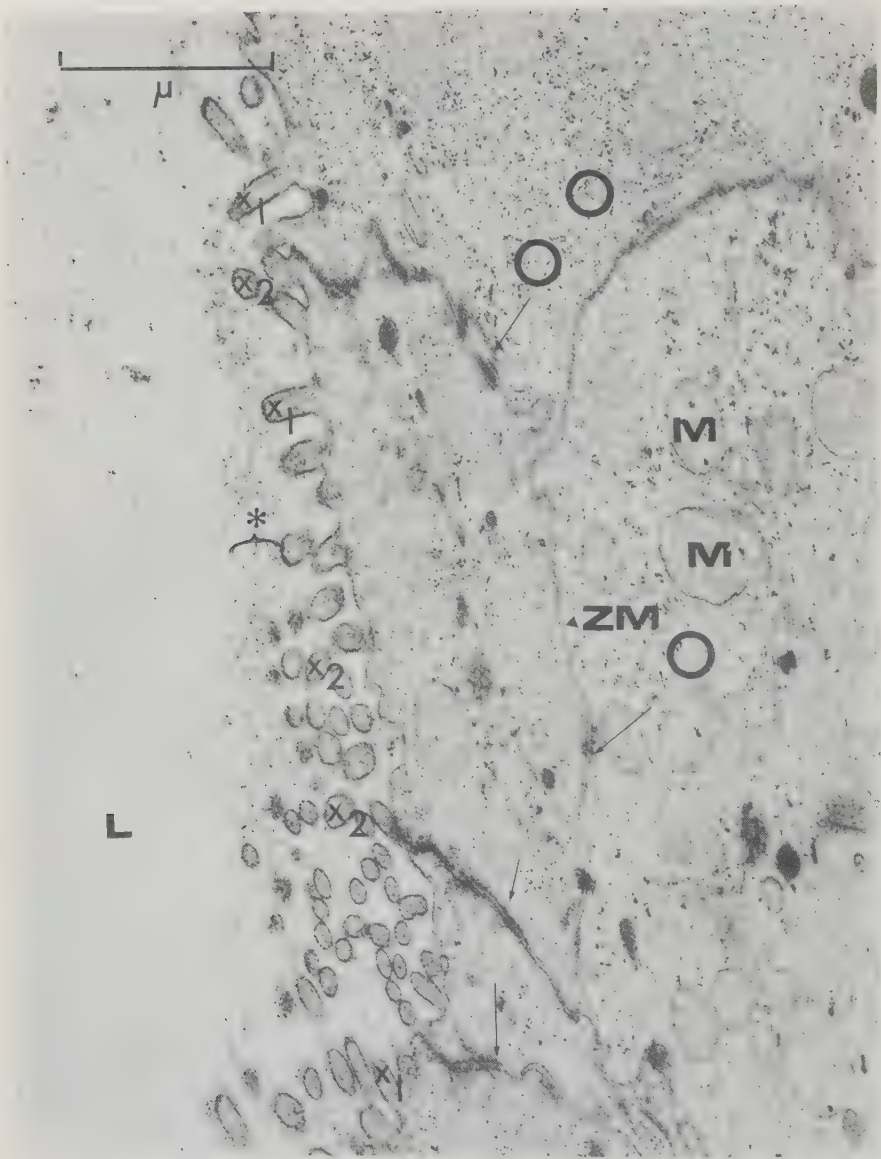


Abb. 2

Duodenum, Oberfläche der Darmepithelzellen im oberen Kryptenbereich. Oberfläche des sog. Surface coat (*). Stummelförmige Fortsätze im Längs - (X₁) und Querschnitt (X₂). Zellmembran (ZM) noch relativ geradlinig. Desmosomenähnliche Kontakte (↑). Zahlreiche freie Ribosomen (O). Mitochondrien (M), Darmlumen (L). Vergrößerung 1: 40 000

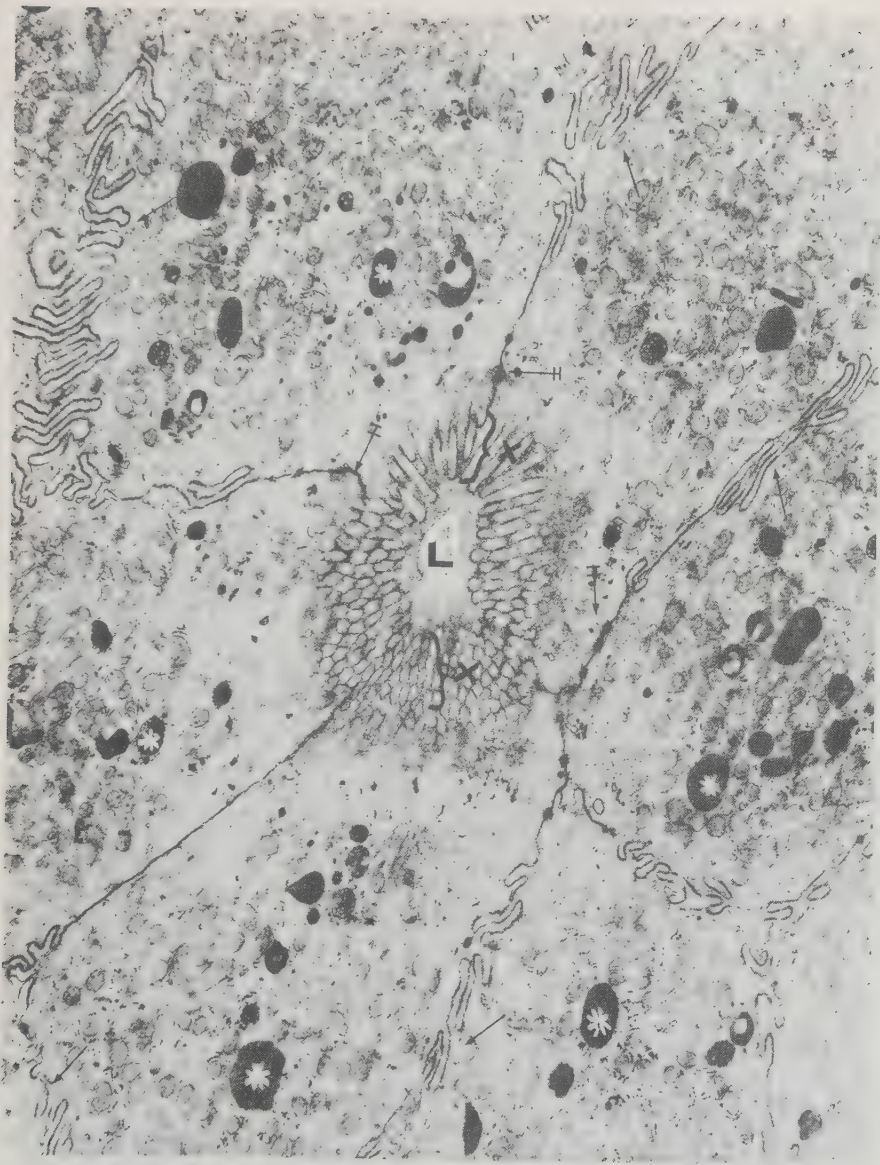


Abb. 3
 Duodenum, Querschnitt durch die Übergangszone. Bürstensaum (X),
 breite deutliche Verzahnung der Zellmembran (↑), noch zahlreiche
 elektronendichte Granula (*), Kontaktzone im apikalen Bereich (⇑).
 Vergrößerung 1: 21 000

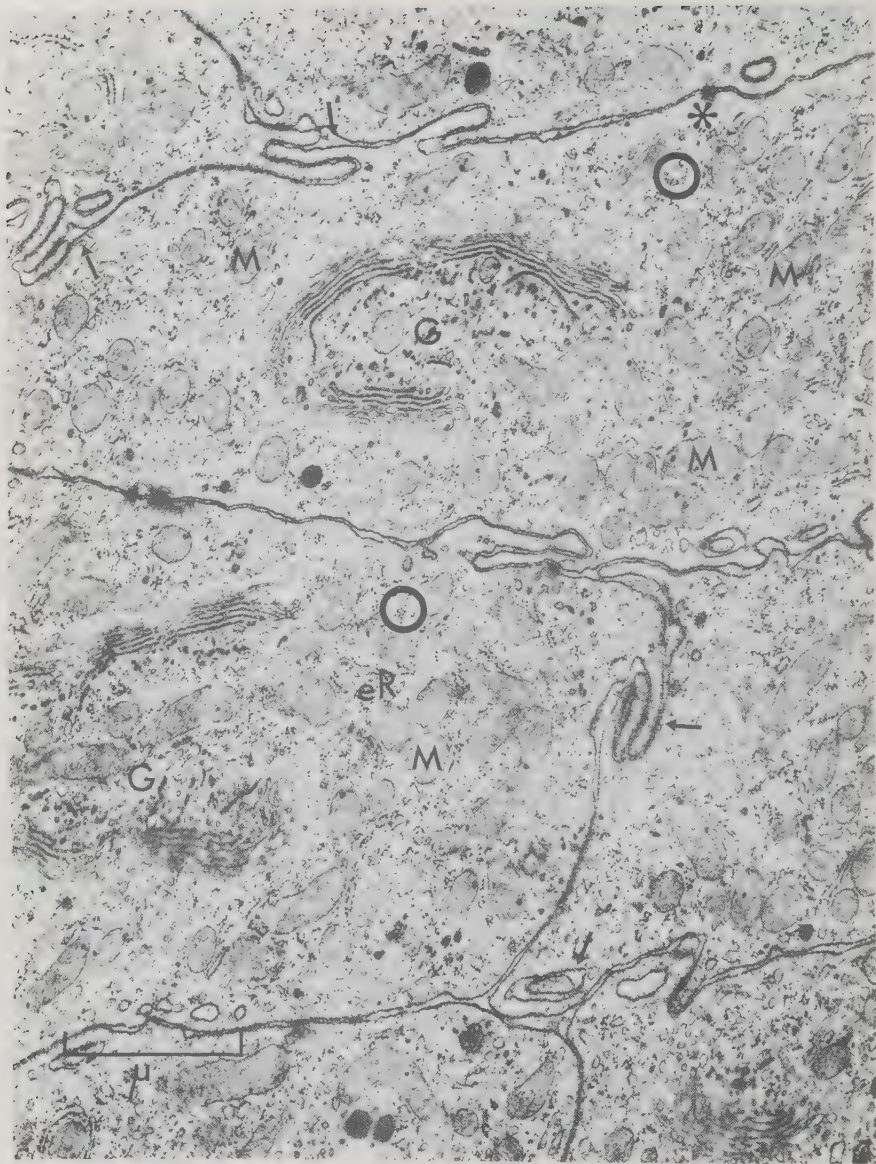


Abb. 4

Duodenum, unterer Zottenbereich, supranukleärer Abschnitt der Epithelzellen. Großer Golgiapparat (G), beginnende Verzahnung der Zellmembran (↑), einzelne Desmosomen (*), viele Mitochondrien (M), einzelne Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums (eR), und freie Ribosomen (O).

Vergrößerung 1: 35 000

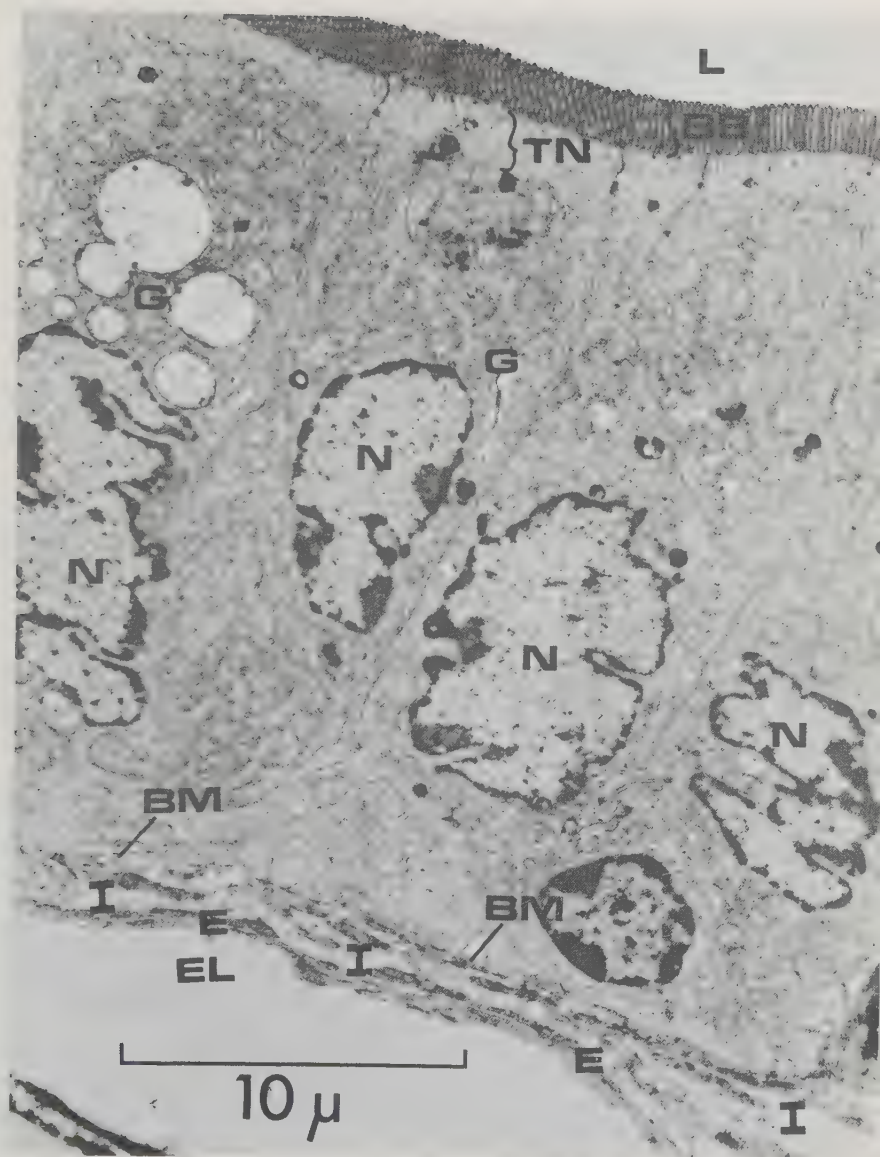


Abb.5

Duodenum, Zottenmitte, Übersichtsbild vom einschichtigen Darmepithel. Apikal der Bürstenbesatz (BB), dann das terminale Netz (terminal web) (tn), supranukleär teilweise erweiterter Golgiapparat, basal die Basalmembran (Bm), Stromainterstitien (I), Endothelzellen (E), Endothellamellen (El). Vergrößerung 1:7 000

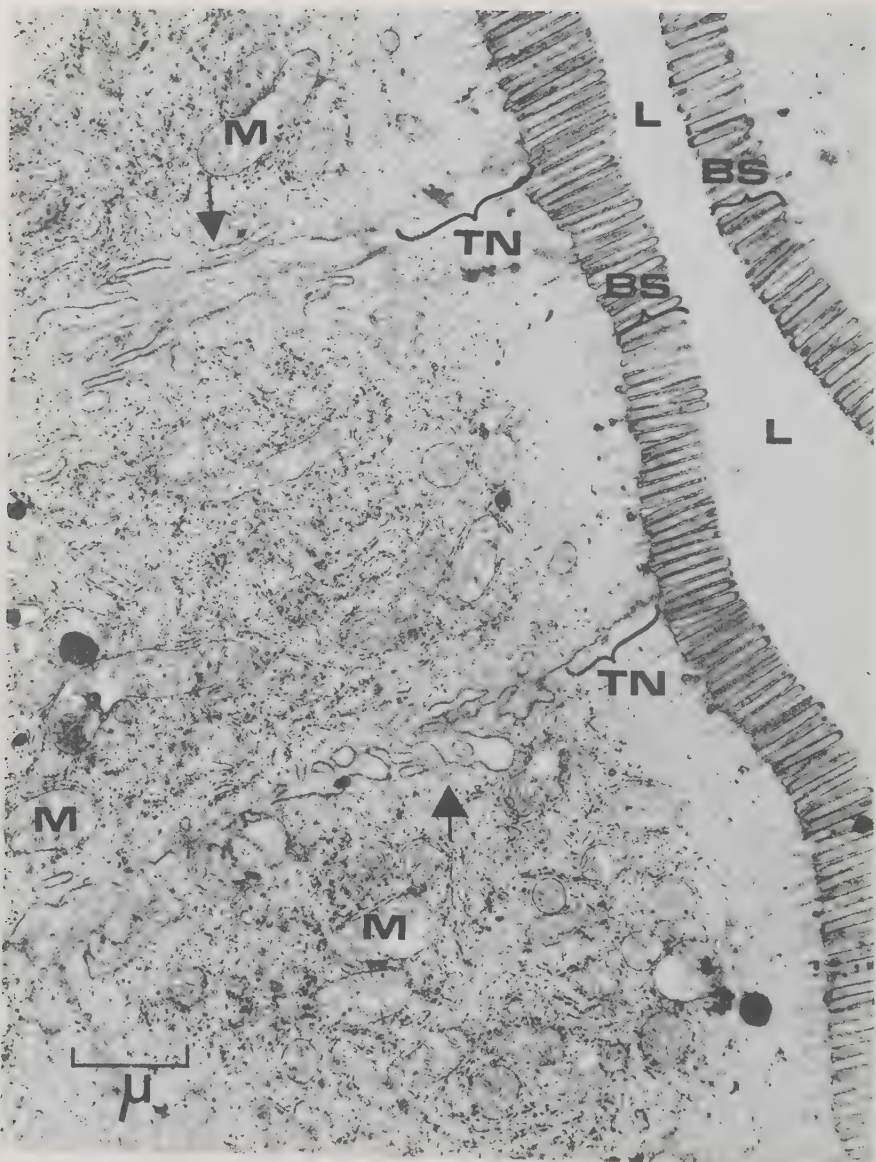


Abb. 6

Duodenum, Zottenmitte, apikaler Bereich der Epithelzellen.
 Bürstensaum (Bs), terminales Netz (Tn), Zellmembranverzahnung (↑),
 Mitochondrien (M). Vergrößerung 1:21 000

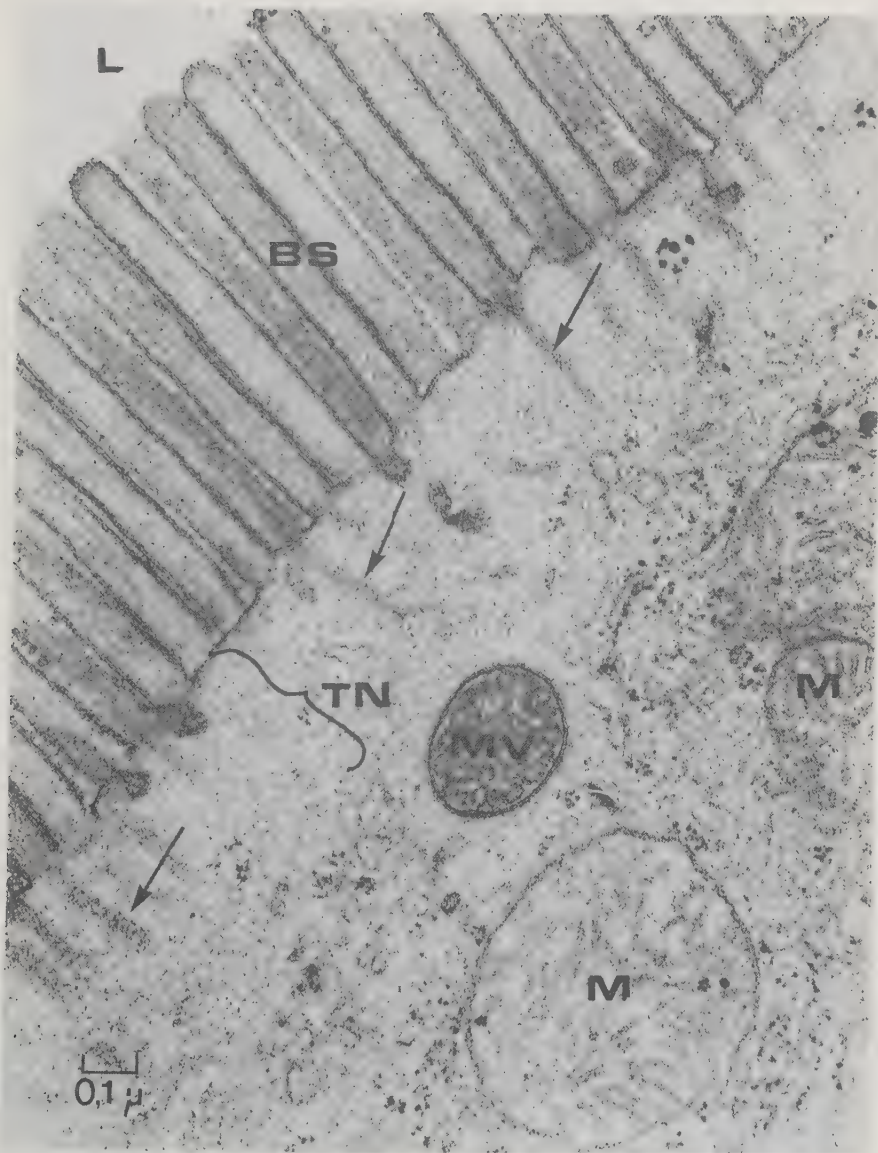


Abb.7

Duodenum, apikaler Bereich Bürstensaum. Bürstensaum (Bs), Terminales Netz (Tn), multi vesiculated bodies (Mv), Filamentbündel aus den Mikrovilli (↑), Mitochondrien (M). Vergrößerung 1:92 000



Abb.8

Duodenum, Querschnitt durch den Bürstensaum im oberen Zottenbereich,
Lumen(L). Vergrößerung 1:30 000

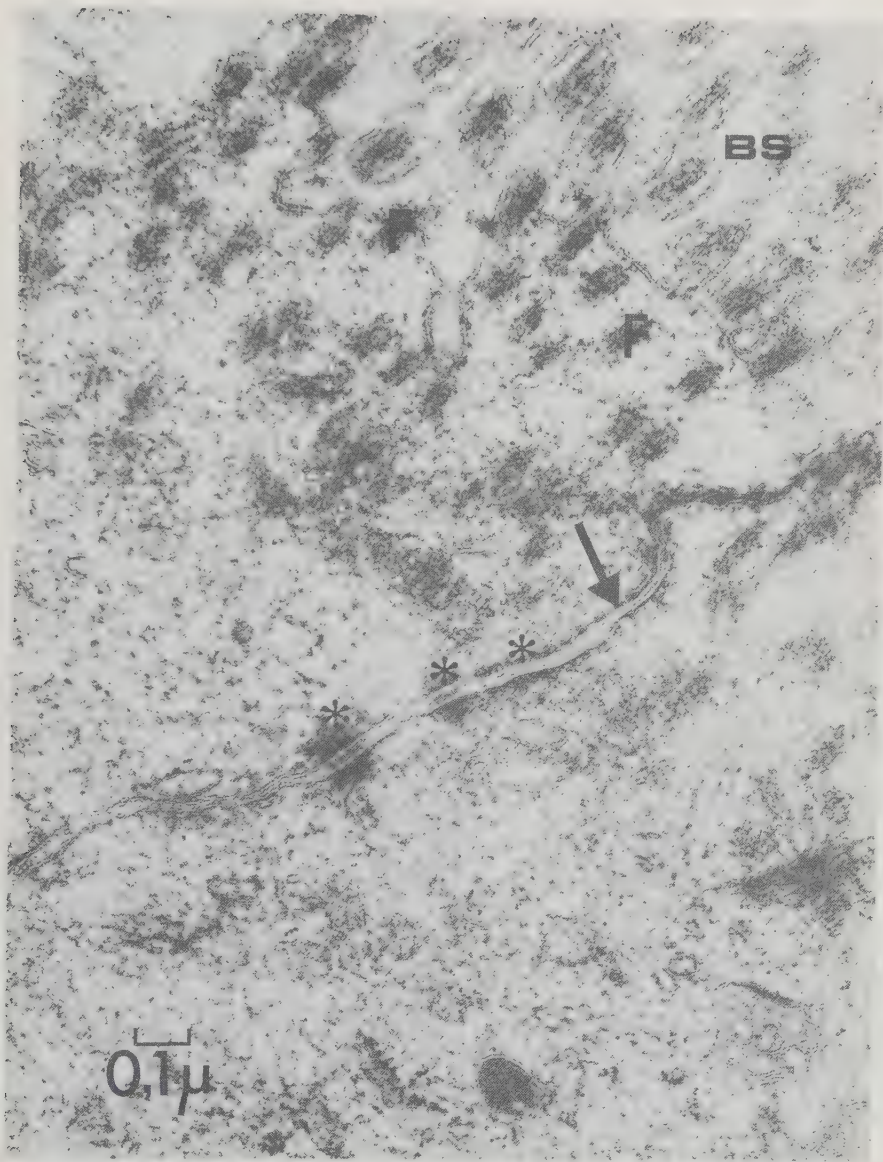


Abb. 9

Duodenum, apikaler Kontaktbereich zwischen zwei Epithelzellen. Zonula occludens (tight junction ↑), Desmosomen, Bürstensaum, Filamentbündel aus dem Bürstensaum (F). Vergrößerung 1:105 000

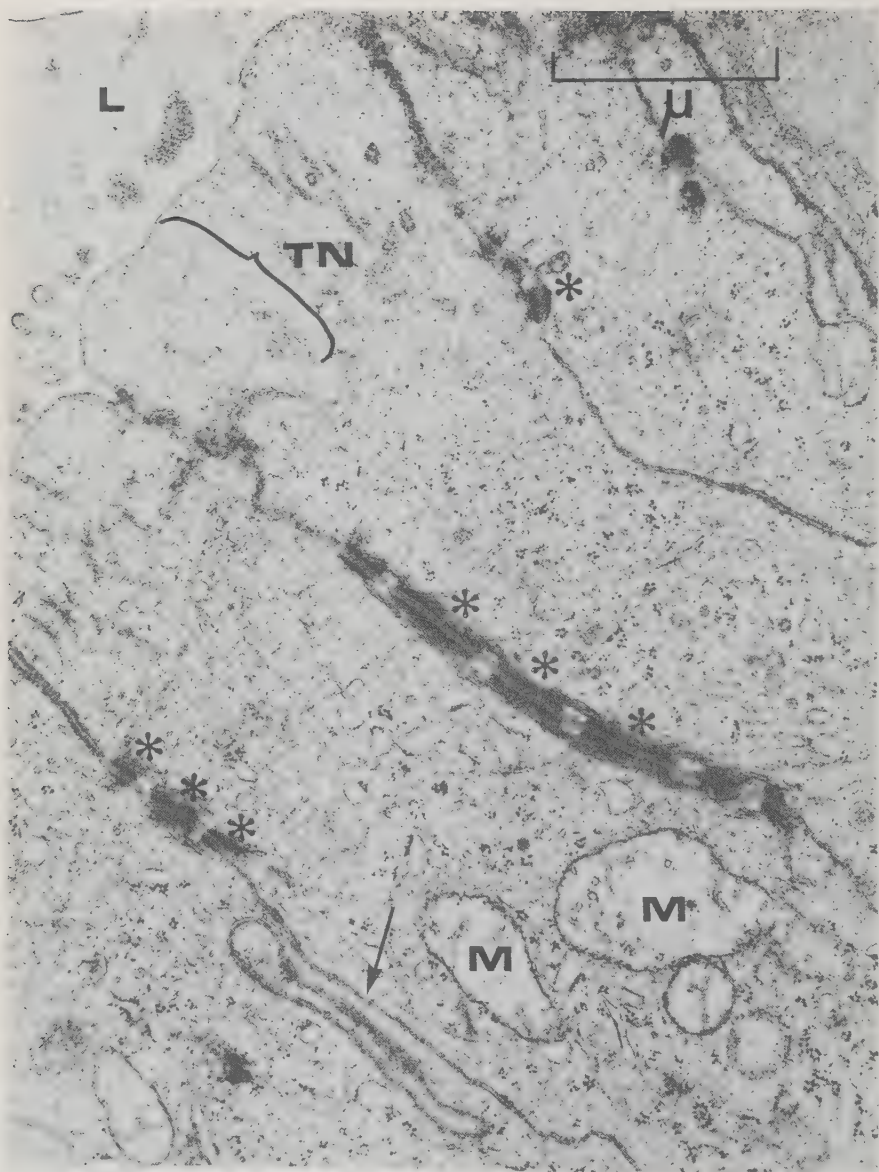


Abb.10

Duodenum, Schrägschnitt durch den apikalen Bereich von Darmzellen. Mehrfacher Einschnitt von Desmosomen (*), Verzahnung der Zellmembran (↑), Bereich des terminalen Netzes (Tn), Mitochondrien (M). Vergrößerung 1:46 500



Abb. 11
 Duodenum, Schnitt durch die Kernregion.
 Ausgeprägte Verzahnung der Zellmembran (↑). Vergrößerung 1:21 000

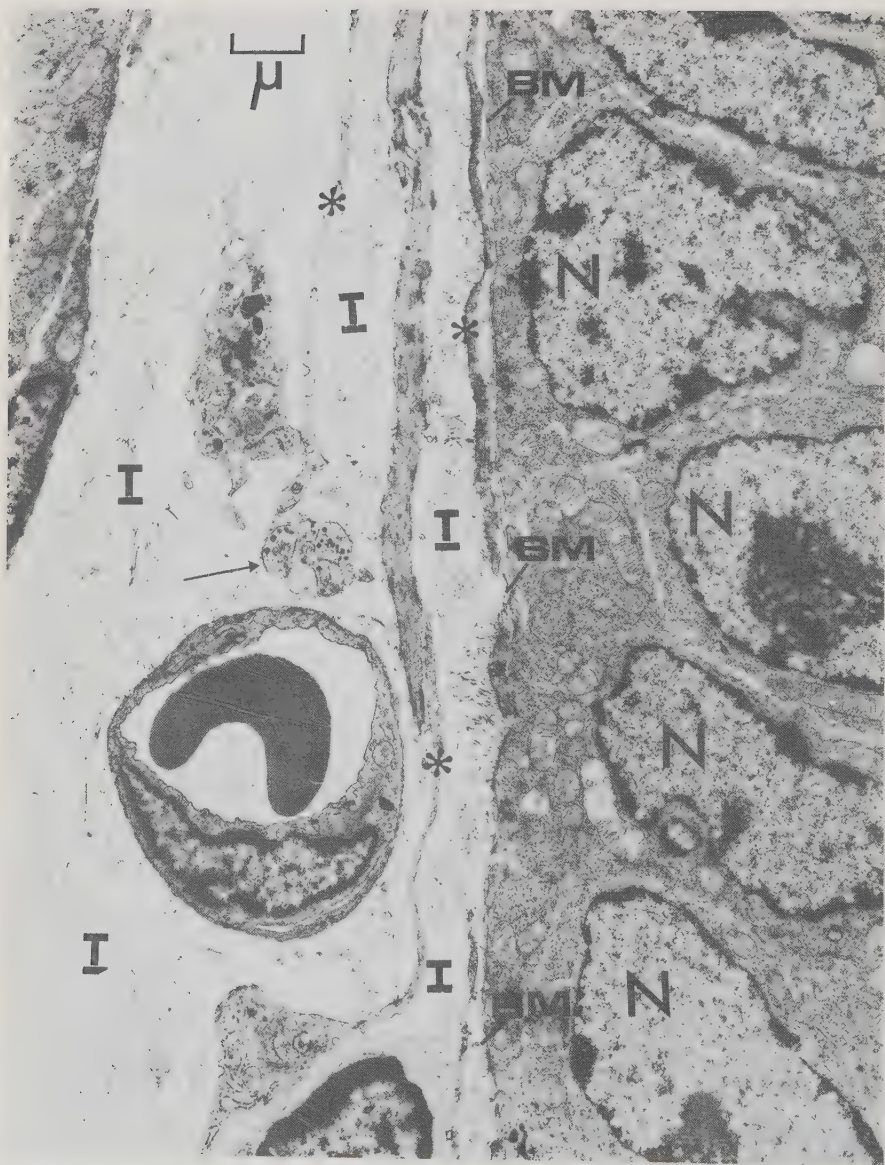


Abb.12

Duodenum, basaler Abschnitt der Darmepithelzellen im mittleren Zottenbereich. Basalmembran (Bm), Stromainterstitien mit Kollagenfibrillen (I), Fibroblastenfortsätze (*), quergeschnittene Nervenfasern (↑), Nukleus (N). Vergrößerung 1:14 000

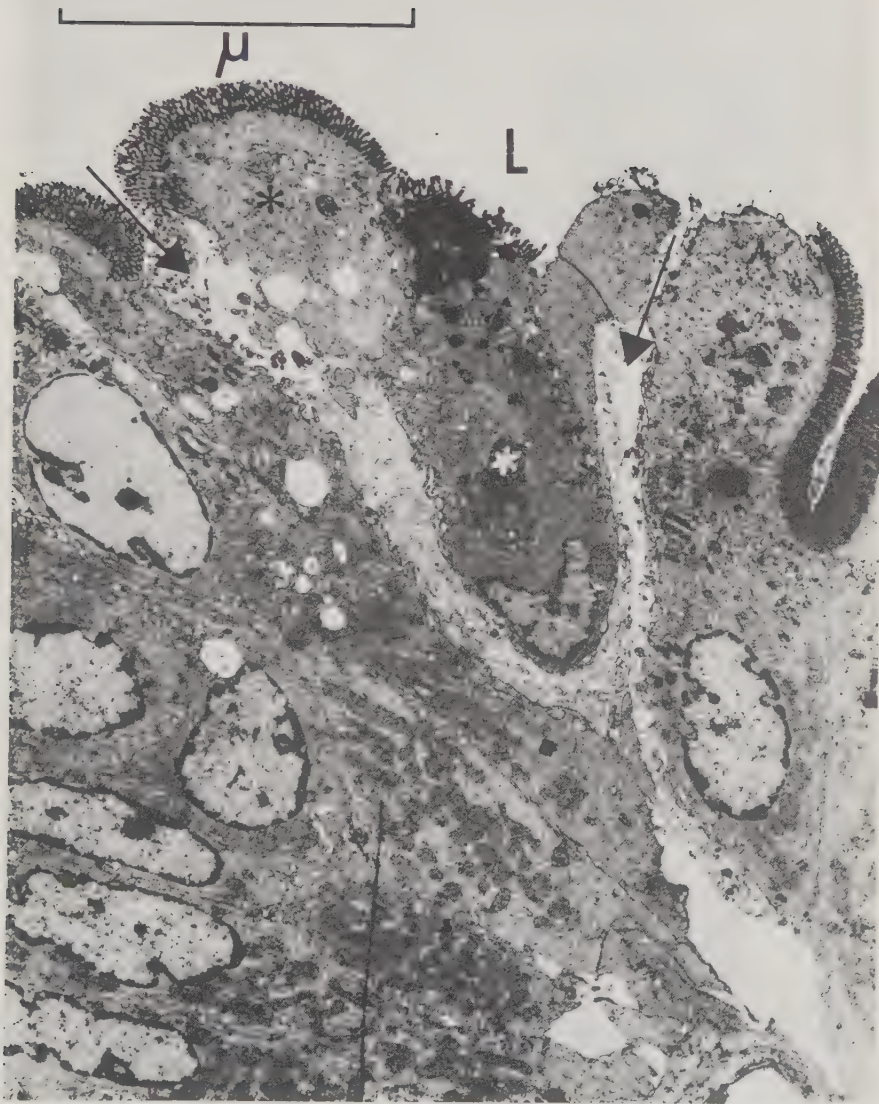


Abb. 13

Duodenum, Zottenspitze mit sich ablösenden Zellen (*),
dazwischen offene Interzellularräume (↑).

Vergrößerung 1: 7 000

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn
Professor Dr.med.H.- J.Merkel

LEBENS LAUF

Am 5.7.1944 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Werner Janke und seiner Ehefrau Wilma Janke, geb. Wellmans, in Friedeberg i.N. geboren.

In Berlin Spandau besuchte ich die Grundschule und die Hans-Carossa-Schule (Neusprachliches Gymnasium). Dort bestand ich im März 1964 die Reifeprüfung.

Im Oktober 1964 immatrikulierte ich mich zum Wintersemester 1964/65 an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin, der ich ununterbrochen angehört habe.

Das Physikum bestand ich im April 1968 mit der Note "befriedigend". Am 20. August 1971 legte ich das humanmedizinische Staatsexamen mit der Note "gut" ab.

